



Internationale Klassifikation: C 07 d 93/42

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Gesuchsnummer: 6921/62  
Anmeldungsdatum: 8. Juni 1962, 18 Uhr  
Patent erteilt: 15. August 1969  
Patentschrift veröffentlicht: 30. September 1969

G

## HAUPTPATENT

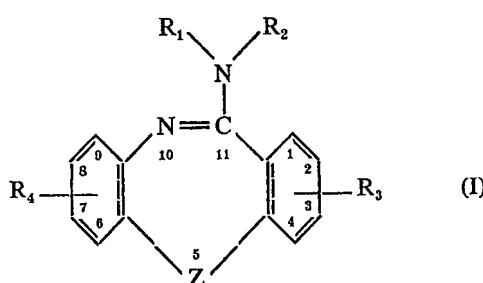
Dr. A. Wander AG, Bern

## Verfahren zur Herstellung von 11-basisch substituierter Dibenzo[b,f][1,4]thiazepine

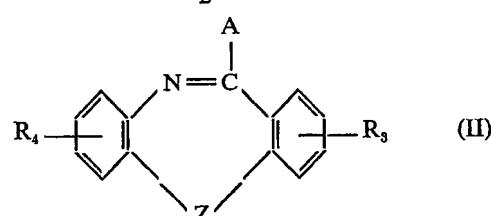
Dr. Jean Schmutz, Muri b. Bern, und Dr. Fritz Hunziker, Bern, sind als Erfinder genannt worden

1

Das Patent Nr. 422 793 betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Amidinen der Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-Reihe der Formel



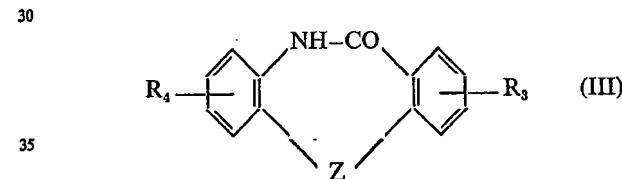
2



von Säure-Additionssalzen oder quaternären Ammoniumderivaten davon. In Formel I bedeutet Z ein Schwefelatom oder eine Sulfanylgruppe (-SO<sub>2</sub>-). R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff, unsubstituierte oder im Arylrest Substituenten von gleicher Art wie R<sub>3</sub> enthaltende Aryl- oder Aralkylgruppen, Alkenyl- oder Alkylreste mit 1 bis 5 C-Atomen, die gegebenenfalls gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring bilden, welcher als weitere Heteroatome O, S oder N enthalten kann, wobei das N seinerseits Wasserstoff oder eine Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe trägt, oder schliesslich unsubstituierte oder am Stickstoffatom alkylierte Amino- oder Aminoalkylgruppen. R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff, Halogenatome, Hydroxygruppen, 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen oder Trifluormethylgruppen.

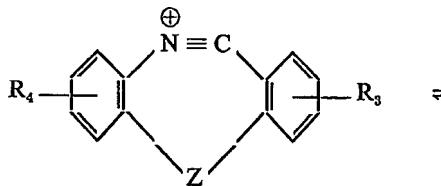
Zur Herstellung dieser Produkte wird eine Verbindung der Formel

10      worin Z, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die obengenannte Bedeutung besitzen und worin A ein Halogenatom oder eine höchstens 3 C-Atome aufweisende Alkoxy- oder Alkylthiogruppe darstellt, mit Ammoniak bzw. einem entsprechend substituierten primären oder sekundären Amin der Formel HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> umgesetzt, gegebenenfalls unter nachträglicher Oxydation eines Schwefelatoms Z zur Sulfifinylgruppe und/oder unter nachträglicher Einführung nicht Wasserstoff bedeutender Reste R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub>, wobei die Reaktionsprodukte als freie Basen oder als Additionssalze mit geeigneten Säuren gewonnen werden. Zur Bildung quaternärer Ammoniumderivate können die Reaktionsprodukte nachträglich mit einem Quaternisierungsmittel behandelt werden. Die im genannten 20 Verfahren als Ausgangsstoffe verwendeten Imidhalogenide werden beispielsweise durch thermische Cyclisierung entsprechend substituierter o-Amino-o'-carboxy-diphenylsulfide und Behandeln des gebildeten Lactams der Formel

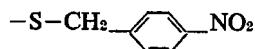


30      mit einem Halogenierungsmittel, z. B. Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid oder Gemischen davon,

vorzugsweise in Gegenwart katalytischer Mengen von Dimethylanilin oder Dimethylformamid, erhalten. Anderseits entsteht durch Behandeln des Lactams (III) mit Phosphorpentasulfid das entsprechende Thiolactam, dessen tautomere Form zum Imidothioäther alkyliert werden kann.



welche im übrigen nicht nur aus den genannten Ausgangsverbindungen (II) oder ähnlichen Verbindungen, wie aktivierten Imidothioäthern der Formel II, worin A zum Beispiel



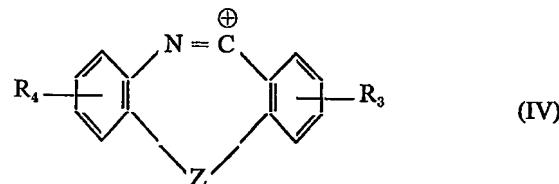
bedeutet, entstehen, sondern auch in anderer Weise erzeugt werden können, z. B. durch intramolekulare Ritter-Reaktion (Angriff einer Nitrilgruppe auf ein Phenylkation) bei o-Cyanodiphenylsulfiden, durch Beckmannsche Umlagerung von gegebenenfalls passend substituiertem Thioxanthonoxim oder durch Schmidt-Reaktion von gegebenenfalls passend substituiertem Thioxanthon mit Stickstoffwasserstoffsäure. Die beiden letzten Reaktionen führen allerdings, falls man von unsymmetrisch substituierten Oximen bzw. Ketonen ausgeht, zu Isomerengemischen, die nötigenfalls nachträglich getrennt werden müssen.

Entsprechend dieser Feststellung ist es nicht notwendig, die nicht immer stabilen Imidooverbindungen der Formel II als Zwischenprodukte zu isolieren, sondern man kann für die Umsetzung mit dem Ammoniak bzw. Amin der Formel  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  direkt das die Nitrilium- bzw. Imonium-Kationen gemäß Formel IV enthaltende Reaktionsgemisch verwenden. In diesem können je nach der Bildungsweise der Kationen gemäß Formel IV als anionoide Komponenten ausser denjenigen, welche sich vom Substituenten A der Formel II herleiten, zum Beispiel auch Anionen der Schwefelsäure, Toluolsulfonsäure, Phosphorsäure, Flusssäure, Borfluorwasserstoffsäure usw., auftreten.

Vorliegendes Patent bezieht sich somit auf ein Verfahren zur Herstellung von Amidinen der Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-Reihe entsprechend Formel I sowie von Säure-Additionsalzen davon, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Nitrilium bzw. Imonium-Kationen der Formel IV enthaltendes Reaktionsgemisch, welches zum Beispiel durch Behandeln eines Lactams der Formel III mit einem Halogenierungsmittel, durch Alkylieren eines entsprechenden Thiolactams, durch intramolekulare Ritter-Reaktion, durch Beckmannsche Umlagerung eines Thioxanthonoxims, durch Schmidt-Reaktion eines Thioxanthons mit Stickstoffwasserstoffsäure oder auf einem anderen Wege erhalten worden ist, mit Ammoniak bzw. einem primären oder sekundären Amin der Formel  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  umsetzt.

Soweit in dieser Weise Verbindungen gemäß Formel I erhalten werden, in welchen die Reste  $\text{R}_1$  und/

Es hat sich nun gezeigt, dass im beschriebenen Verfahren das Ammoniak bzw. Amin der Formel  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  nicht direkt mit den genannten Imidhalogeniden, Imidoäthern oder Imidothioäthern (II) in ihrer undissozierten Form reagiert, sondern mit daraus intermediär gebildeten Nitrilium- bzw. Imonium-Kationen der Formel



oder  $\text{R}_2$  Wasserstoff bedeuten, können nicht Wasserstoff bedeutende Reste  $\text{R}_1$  und/oder  $\text{R}_2$  nachträglich eingeführt werden durch Umsetzen der erhaltenen Amine mit reaktionsfähigen Estern von Alkoholen der Formel  $\text{R}_1\text{-OH}$  bzw.  $\text{R}_2\text{-OH}$ , vorzugsweise solchen der Halogenwasserstoffsäuren, der Schwefelsäure oder der Toluolsulfonsäure, gewünschtenfalls unter vorausgehender oder gleichzeitiger Einwirkung eines basischen Katalysators oder Metallisierungsmittels, wie Natriumamid, Lithiumamid, Natriumhydrid, Butyllithium, Phenyl-natrium, Natriumäthylat oder Kalium-t-butylat.

Die allfällige nachträgliche Oxydation von erhaltenen Thiazepinderivaten zur Gewinnung von Produkten der Formel I, in welchen Z die Sulfinylgruppe bedeutet, erfolgt in an sich bekannter Weise, zum Beispiel durch Behandeln mit Wasserstoffsuperoxyd, Peressigsäure oder anderen geeigneten Oxydationsmitteln.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen Basen sind gelb, in vielen Fällen kristallisierbar, sonst im Hochvakuum unzersetzt destillierbar, und besitzen schon auf Grund der Amidingruppierung ( $-\text{N}=\text{C}-\text{N}'-$ ), abgesehen von allfälligen weiteren basischen Stickstoffatomen, genügende Basenstärke, um mit anorganischen und organischen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Toluolsulfonsäure und dergleichen, in Wasser beständige Additionssalze zu bilden, in welcher Form die Produkte ebenfalls verwendet werden können.

Zur Herstellung von quaternären Ammoniumderivaten können die erhaltenen Verbindungen (I) nachträglich in an sich bekannter Weise quaternisiert werden, beispielsweise durch Behandeln mit 1 bzw. 2 molaren Äquivalenten eines Dialkylsulfats, Alkylhalogenids oder Sulfäurealkylesters.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen Basen, Salze und quaternären Ammoniumderivate sind neue Verbindungen, die als Wirkstoffe in Arzneimitteln oder als Zwischenprodukte zur Herstellung von solchen Verbindungen Verwendung finden. Insbesondere fallen die Produkte als Analgetika, Chemotherapeutika, Antihistaminika, Antiallergika, Sedativa, Adrenolytika und Neuroleptika in Betracht. Einzelne davon eignen sich zur Behandlung psychotischer Zustände.

Beispielsweise zeigt das gemäß Beispiel 2 erhaltene 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin im Tierversuch die Eigenschaften eines Neuroleptikums mit stark motilitätsdämpfender Wirkung so-

wie kataleptischen und apomorphinantagonistischen Eigenschaften. Die motilitätsdämpfende Wirkung wurde einerseits durch Messung der Laufaktivität bei Mäusen nach der Methode von Caviezel und Baillod (Pharm. Acta Helv. 33, 469 [1958]), anderseits im «Open-field»-Test an Ratten nach der Methode von Janssen et al. (Psychopharmacologia 1, 389 [1960]) an je 10 Tieren bestimmt. Der ermittelte Durchschnittswert wird in der folgenden Tabelle I mit den entsprechenden Werten für bekannte Neuroleptika verglichen. In dieser sind ferner Vergleichswerte für die akute Toxizität an der Maus sowie für die kataleptische Wirkung enthalten. Die letztere wurde an Ratten geprüft, die man in verschiedenen Zeitabständen nach s. c. Injektion verschiedener Substanzmengen mit beiden Vorderpfoten auf eine 7 cm hohe Säule legte, wobei die Verharrendsdauer gemessen wurde. Die in der Tabelle I angegebenen Zahlenwerte entsprechen den graphisch ermittelten Substanzmengen, die 180 Minuten nach Injektion im Mittel von 10 Tieren eine Verharrendsdauer von 30 Sekunden bewirkten.

Tabelle I

Substanz	Toxizität DL 50 Maus mg/kg p. o.	Lauf- aktivität DE 50 % p. o.	«Open field»- Test Katalepsie DE 50 % mg/kg p. o.	DE 30 sec mg/kg p. o.
2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin	270	0,6	0,33	0,72
Haloperidol	125	0,3	3,4	0,23
Perphenazin	120	1,0	>5,0	0,24
Chlorpromazin	135	3,5	4,9	3,8

Beispiel 1

8,4 g 3-Methyl-10,11-dihydro-11-oxo-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin werden mit 9 g Phosphorpentachlorid in 120 ml trockenem Chloroform 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum zur Trockne setzt man langsam 30 ml N-Methylpiperazin zu; anschliessend kocht man weitere 3 Stunden unter Rückfluss. Nach möglichst weitgehendem Einengen des Reaktionsgemisches im Vakuum wird der Rückstand zw.

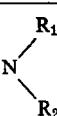
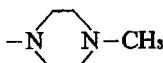
schen verdünnter Natronlauge und Äther verteilt. Man filtriert das zweiphasige Flüssigkeitssystem zur Abtrennung von etwas ungelöster Substanz. Nach Waschen der Ätherphase mit Wasser werden die basischen Anteile durch Ausschütteln mit verdünnter Essigsäure erschöpfend extrahiert, aus den Extrakten mit Ammoniak in Freiheit gesetzt und wieder in Äther aufgenommen. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach Klärung über Aluminiumoxyd wird das restliche Lösungsmittel abgedampft. Das als Rückstand erhaltene 3-Methyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin ist destillierbar (Siedepunkt 178 °C/0,02 Torr.) und lässt sich aus Äther/Petroläther kristallisieren. Man erhält dabei 6,9 g blassgelbe Prismen vom Schmelzpunkt 92–95 °C (61 % der Theorie).

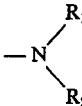
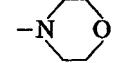
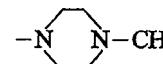
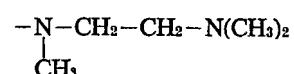
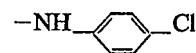
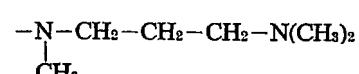
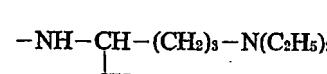
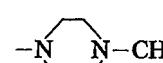
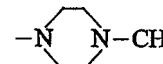
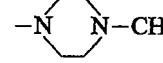
## Beispiel 2

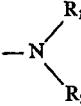
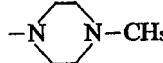
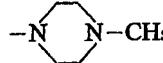
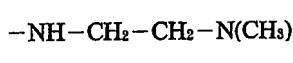
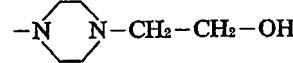
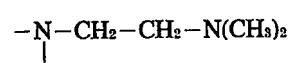
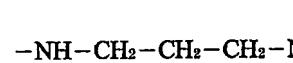
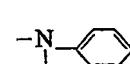
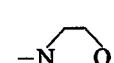
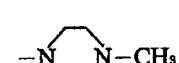
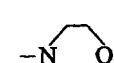
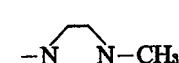
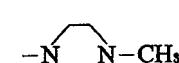
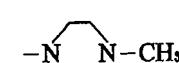
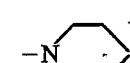
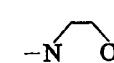
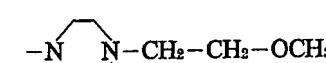
5,5 g (0,02 Mol) 2-Chlor-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]thiazepin-11-thion (Smp. 264–266 °C) werden mit 0,021 Äquivalenten 20%iger methanolischer Kalilauge in 50 ml Dioxan bis zur klaren Lösung aufgekocht. Nach Zusatz von 3,77 g (0,022 Mol) p-Nitrobenzylchlorid wird während 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf werden 30 ml N-Methylpiperazin zugegeben, worauf man während weiteren 16 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf im Vakuum zur Trockne eingeengt, und der Rückstand wird zwischen Äther und verdünnter Essigsäure verteilt. Aus den essigsauren Extrakten werden die basischen Anteile mit konzentrierter Ammoniaklösung gefällt und in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wird dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der erhaltene basische Rückstand (5,4 g) wird in Äther gelöst und durch Aluminiumoxyd filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird aus Äther/Petroläther kristallisiert, wobei man 3,58 g (52 % der Theorie) 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin vom Schmelzpunkt 118–120 °C erhält.

In analoger Weise, wie in den vorerwähnten Beispielen, erhält man aus entsprechenden Ausgangsstoffen die in der nachfolgenden Tabelle II genannten Produkte. Darin bedeuten Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die entsprechenden Reste in den Formeln I und IV. In der letzten Kolonne bedeutet Ae Äther, Pe Petroläther und Ac Aceton.

Tabelle II

Beispiel	Z	R <sub>3</sub> bzw. R <sub>4</sub>		Schmelzpunkt bzw. Siedepunkt der Base
3		H		133–134 °C (aus Ae/Pe)
4		H		102–103 °C (aus Ae/Pe)
5		H		121–122 °C (aus Ac/Pe)

Beispiel	Z	R <sub>3</sub> bzw. R <sub>4</sub>		Schmelzpunkt bzw. *Siedepunkt der Base
6		H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	96–97 °C (aus Ae/Pe)
7		H	-NH-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	181–183 °C (aus Essigester/Pe)
8		H		*190–194 °C/0,07 Torr. (a)
9		6-Cl		82–88 °C (aus Ae/Pe)
10		H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	125–126 °C (aus Ac/Pe)
11		H		89–90 °C (aus Pe)
12		H		122–124 °C (aus Ac/Pe)
13		H	-NH-NH <sub>2</sub>	119–121 °C (aus Essigester/Pe)
14		H		127–128 °C und 155–156 °C (aus Ac/Ae/Pe)
15		H		154–155 °C (aus Ac/Ae/Pe)
16		H		69–70 °C (aus Pe)
17		H		76–77 °C (aus Ae/Pe)
18		8-CH <sub>3</sub>		151–153 °C (aus Ac/Pe)
19		8-CF <sub>3</sub>		— (b)
20		8-Cl		166–167 °C (aus Ac/Pe)
21		7-Cl		136–138 °C (aus Ae/Pe)
22		8-OCH <sub>3</sub>		116–118 °C (aus Ac/Pe)

Beispiel	Z	R <sub>3</sub> bzw. R <sub>4</sub>		Schmelzpunkt bzw. Siedepunkt der Base	
23		3-Cl		—	(c)
24		7-SCH <sub>3</sub>		113–115 °C (aus Ae/Pe)	
25		2-Cl		54–60 °C (aus Pe)	
26		2-Cl		132–134 °C (aus Ae/Pe)	
27		2-Cl		—	(d)
28		2-Cl		—	(e)
29		2-Cl		104–106 °C (aus Ae/Pe)	
30		2-Cl		141–143 °C (aus Ac/Pe)	
31		2-Cl		148–150 °C (aus Ac/Pe)	
32		2-CH <sub>3</sub>		99–107 °C (aus Pe)	
33		2-CH <sub>3</sub>		147–148 °C (aus Ac/Pe)	
34		2-Br		137–138 °C (aus Ac/Pe)	
35		2-F		80–84 °C (aus Pe)	
36		4-CH <sub>3</sub>		149–150 °C (aus Ac/Pe)	
37		2-OCH <sub>3</sub>		116–117 °C (aus Ae/Pe)	
38		2-OCH <sub>3</sub>		174–175 °C (aus Ac/Pe)	
39		2-Cl		—	(f)

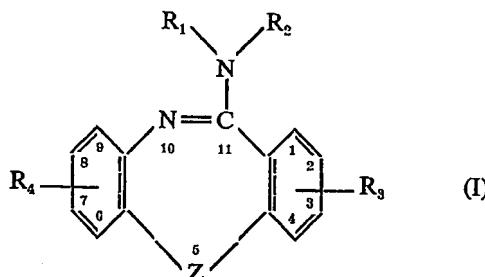
Beispiel	Z	R <sub>3</sub> bzw. R <sub>4</sub>	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\   \\ -\text{N}- \\   \\ \text{R}_2 \end{array}$	Schmelzpunkt bzw. Siedepunkt der Base
40		H	-NH <sub>2</sub>	176–178 °C (aus Essigester/Pe)
41		H	-NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	158–160 °C (aus Ac/Pe)
42		H	-N()-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	— (g)
43		H	-N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	— (h)

*Anmerkungen zu Tabelle II (letzte Kolonne):*

(a) Das Hydrochlorid schmilzt bei 190–213 °C (aus Methanol/Äther)  
 (b) Das Dihydrochlorid (aus Isopropanol/Äther) schmilzt bei 192 °C unter Zersetzung  
 (c) Das Hydrochlorid zersetzt sich über 215 °C  
 (d) Das Hydrochlorid schmilzt bei 194–200 °C (aus Methanol/Äther)  
 (e) Das Hydrochlorid schmilzt bei 196–197 °C (aus Athanol/Äther)  
 (f) Das Dihydrochlorid schmilzt bei 215–225 °C (aus Methanol/Äther)  
 (g) Das Hydrochlorid schmilzt bei 230–248 °C (aus Methanol/Äther)  
 (h) Das Hydrochlorid schmilzt bei 179–180 °C (aus Methanol/Äther)

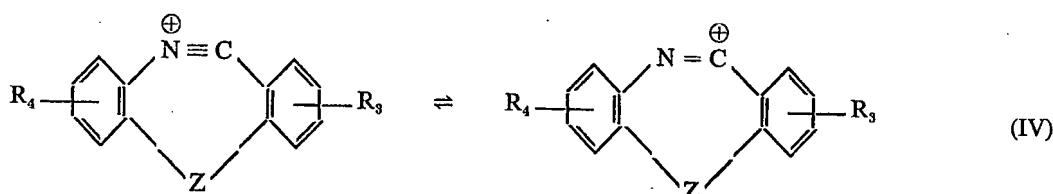
**PATENTANSPRUCH I**

Verfahren zur Herstellung von Amidinen der Di-benzo[b,f][1,4]thiazepin-Reihe der Formel



in welcher Z ein Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe

bedeutet, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, unsubstituierte oder im Arylrest Substituenten von gleicher Art wie R<sub>3</sub> enthaltende Aryl- oder 40 Aralkylgruppen, Alkenyl- oder Alkylreste mit 1 bis 5 C-Atomen, die gegebenenfalls gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring bilden, welcher als weitere Heteroatome O, S oder N enthalten kann, wobei das N seinerseits Wasserstoff oder eine Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder 45 Alkoxyalkylgruppe trägt, oder schliesslich unsubstituierte oder am Stickstoffatom alkylierte Amino- oder Aminoalkylgruppen bedeuten; und in welcher R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogenatome, Hydroxygruppen, Trifluormethylgruppen oder 50 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptopgruppen bedeuten; oder von Säure-Additionssalzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Nitrilium- bzw. Imonium-Kationen der Formeln



in welchen Z, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die obengenannten Bedeutungen haben, enthaltendes Gemisch mit Ammoniak oder einem Amin der Formel HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> umsetzt.

65

**UNTERANSPRÜCHE**  
 1. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltene Amidine der For-

mel I, in denen R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> Wasserstoff bedeuten, nicht Wasserstoff und auch nicht Aminogruppen bedeutende Reste R<sub>1</sub> und/oder R<sub>2</sub> nachträglich einführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Amidinen der Formel I, in denen Z ein Schwefelatom bedeutet, das Schwefelatom nachträglich zur Sulfinylgruppe oxydiert.

#### PATENTANSPRUCH II

Verwendung der nach Patentanspruch I oder einem der vorangegangenen Unteransprüche erhaltenen Amidine der Formel I zur Herstellung ihrer quaternären Ammoniumderivate, dadurch gekennzeichnet, dass man die Amidine der Formel I mit einem Quaternisierungsmittel behandelt.

Dr. A. Wander AG

*Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:*  
 Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes massgebend ist.